



TITLE:

ビスデヒドロジヒドロエンメイン
の熱分解反応に関する研究(
Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

沼田, 敦

CITATION:

沼田, 敦. ビスデヒドロジヒドロエンメインの熱分解反応に関する研究.
京都大学, 1966, 薬学博士

ISSUE DATE:

1966-06-21

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/211948>

RIGHT:

氏 名	沼 田 敦 ぬま た あつし
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	薬 博 第 48 号
学位授与の日付	昭 和 41 年 6 月 21 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	薬 学 研 究 科 薬 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	ビスデヒドロジヒドロエンメインの熱分解反応に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 上尾庄次郎 教 授 富田真雄 教 授 藤田栄一

論 文 内 容 の 要 旨

シソ科に属するクロバナヒキオコシ (*Isodon trichocarpus* KUDO) の苦味成分エンメインの化学構造を最終的に決定する目的でエンメインから二行程で誘導される bisdehydrodihydroenmein の熱分解反応を行ない、生成物をくわしく検索し更にそれらの構造を合成的に決定した。これはエンメインの構造式 (IX 又は X) に対する有力な根拠を与えたものである。

(1) bisdehydrodihydroenmein の熱分解反応及び分解産物の合成

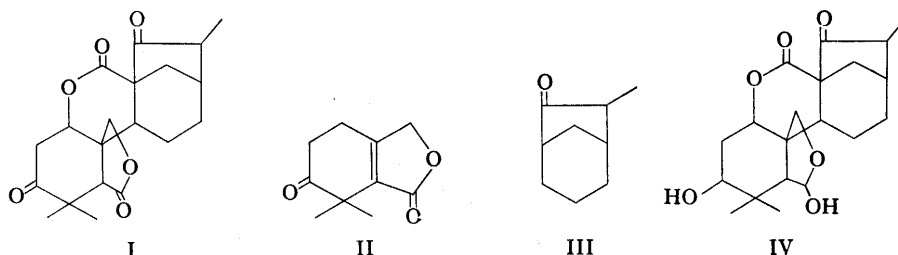
dihydroenmein を酸化して得られる bisdehydrodihydroenmein (I) を封管中 360° 20分で熱分解反応を行ない、4 種の分解物を単離した。このうち、最も重要な化合物 7, 7-dimethyl-1-oxo-4, 5, 6, 7-tetrahydrophthalan (II) 及び 6-methyl-7-oxo-bicyclo-[3, 2, 1] octane (III) は共に文献に記載がないので以下に述べる方法で合成を行ないその構造を確認した。

III は 3-ethoxycarbonylcyclohexanone を原料とし、まず、Wittig 反応、ついで接触還元を行ない ethyl 3-ethoxycarbonylcyclohexylacetate となし、加水分解後 Blanc 反応により 7-oxo-bicyclo [3, 2, 1] octane に導いた。次でこれを蟻酸エチルによりホルミル化した後 benzylmercaptan で thioether とし、これを Raney Ni で脱硫反応を行ない目的とする III を合成した。又、この化合物は前述のホルミル化物を CH_3I と K_2CO_3 でメチル化してのち、加水分解により一旦開環し、得られるアルデヒドカルボン酸を酸化してジカルボン酸としたのち Blanc 反応により再び閉環しても得られた。

ここに得られた合成品は I の熱分解反応によって得られた一成分 (III) のラセミ体に相当することが証明された。かくしてエンメインの C, D 環についてはじめて化学的証明を与えることに成功した。

一方、II については 4-hydroxy-3-methylcyclohexane-1, 2-dicarboxylic acid 2→4-lactone を原料とし、これを SOCl_2 で酸クロリドとし、ついでブロム化し、更に NaBH_4 で還元し 4-hydroxy-1-bromo-1-hydroxymethyl-3-methylcyclohexane-2-carboxylic acid 2→4-lactone を合成した。本品を苛性アルカリと処理し脱臭化水素してから酸性にすれば hydroxylactone を与える。ここに得た lactone を酸化

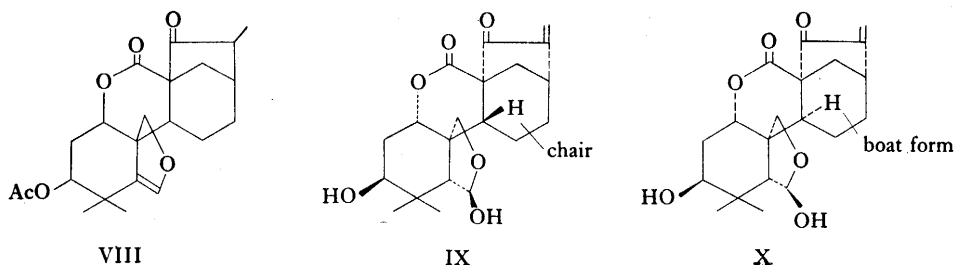
して ketolactone としてから $t\text{-BuOK}$ の存在下過剰の CH_3I でメチル化し目的とする II を合成した。本品は前述の熱分解反応成績体の一つ (II) に完全に一致した。よって、エンメインの AB_1 環の構造を合成的に証明することが出来た。従って bisdehydrodihydroenmein は上にのべた II と III を組合せた I でなければならないことになり、よってエンメインは IV で示されることは確実である。ここにはじめてエンメインの構造の全体を化学的に明らかにすることが出来た。



(2) エンメインの立体構造

bisdehydrodihydroenmein (I) を NaBH_4 で還元すると dehydrodihydroenmein (V) の3位の水酸基の配位を異にする化合物 (VI) が生成する。この V と VI の acetate 及び dihydroenmein についての数種の誘導体の NMR スペクトルを比較検討するとエンメインの3位の水酸基の配位は axial であると決定される。又、V, VI に対して Klyne rotation rule を適用し、エンメインの3位の水酸基は β 配位であると推定される。

bisdehydrodihydroenmein (I) の希アルカリ処理によって得られるカルボン酸を醋酸と加熱すると I とは1位におけるラクトンの O の配位を異にする化合物 (VII) を与える。この事実からエンメインにあっては $\text{C}_{10}\text{-C}_9$ の結合は equatorial でなければならず、従って $\text{C}_{10}\text{-C}_{20}$ は axial であり、A 環と B_1 環とは cis 型に結合していると結論される。尚、A 環上において lactone を形成する C_1 の結合は上述の epimeric な関係にある二者 I, VII の NMR を解析するときエンメインにおいては equatorial であると結論される。又、エンメインの hemiacetal の水酸基は diacetyldihydroenmein が熱分解により容易に醋酸を失って VIII を与える事実から5位の水素と cis の関係にあると推定される。更にまた、C, D 環についてはその構造上 $\text{C}_8\text{-C}_{15}$, $\text{C}_{13}\text{-C}_{16}$ は互に cis-diaxial の関係にあり、従って $\text{C}_8\text{-C}_7$ は equatorial でなければならない。尚、この bicyclooctane 部分についてはすでに絶対配位の決定している (−) 3-carboxycyclohexanone を原料としてラセミ体の合成の場合と同じ方法で (−) 6-methyl-7-oxo-bicyclo [3, 2, 1]



octane を合成し、天然品と比較してその対掌体であることを明らかにした。よって C_8-C_{15} と $C_{13}-C_{16}$ は α 配位でなければならない。

以上の結果を総合すればエンメインの立体構造は絶対構造を含めてIX又はXのいずれかで示されることになる。

尚、本研究と前後して行なわれた飯高、夏目両氏のX線解析によりIXとXの中Xがエンメインの立体構造を示すことが明らかとなったことを附言する。

論文審査の結果の要旨

本論文はクロバナヒキオコシー名延命草の苦味成分エンメインの化学構造の研究に関するものである。

エンメインの化学構造は著者の研究以前すでに先人によって提出されていたが確実な証明に欠ける所があった。そこで著者はこの欠を補うためエンメインより容易に導きうるビスデヒドロジヒドロエンメインを原料とし、これを熱分解にかけて生成する種々な化合物を分離、精製した後おのおのに化学的検討を加え、それらの化学構造を推定するに至った。さらにこの推定を確証するため主な生成物の合成を行った。かくて確定された熱分解産物の構造から逆に原料のビスデヒドロジヒドロエンメインの構造を導き、ここにはじめてエンメインの化学構造に確実な根拠を与えることができた。

なお著者は引き続きエンメインの立体構造および絶対配置についても研究を行ない重要な知見を得た。

本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。